

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 62-149677

(43)Date of publication of application : 03.07.1987

(51)Int.Cl.

C07D491/056

(21)Application number : 60-291519

(71)Applicant : MITSUBISHI CHEM IND LTD

(22)Date of filing : 24.12.1985

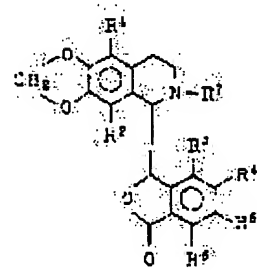
(72)Inventor : OOBA MASAHIDE

(54) PURIFICATION OF CRUDE AMINATED PHTHALIDE-ISOQUINOLINE COMPOUND

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a high-quality aminated phthalide isoquinoline compound, by recrystallizing a crude aminated phthalide isoquinoline compound using an aromatic hydrocarbon and/or acetic acid alkyl ester.

CONSTITUTION: A crude aminated phthalide isoquinoline compound can be purified by recrystallizing a crude crystal of 1RS-3'RS epi-isomer of an amino compound of formula (R1 and R2 are H or lower alkoxy; at least one of R3WR6 is amino and the others are H or lower alkoxy; R7 is lower alkyl) using a 6W8C aromatic hydrocarbon (e.g. toluene) and/or acetic acid 1W5C alkyl ester (e.g. ethyl acetate).



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭62-149677

⑬ Int.Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和62年(1987)7月3日

C 07 D 491/056

7169-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全4頁)

⑮ 発明の名称 粗アミノ化フタライド-イソキノリン類の精製法

⑯ 特 願 昭60-291519

⑰ 出 願 昭60(1985)12月24日

⑱ 発 明 者 大 場 匠 英 茨城県鹿島郡波崎町大字砂山14番地 三菱化成工業株式会社
鹿島工場内

⑲ 出 願 人 三菱化成工業株式会社 東京都千代田区丸の内2丁目5番2号

⑳ 代 理 人 弁理士 長谷川 一 外1名

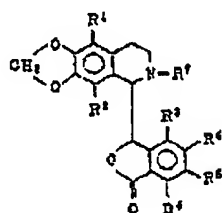
明 細 書

1 発明の名称

粗アミノ化フタライド-イソキノリン類の精製法

2 特許請求の範囲

(1) 下記一般式〔I〕



.....〔I〕

(式中、 R^1 及び R^2 は水素原子又は低級アルコキシ基を示し、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 は少なくとも一つがアミノ基であり、残りが水素原子又は低級アルコキシ基を示し、 R^7 は低級アルキル基を示す。)で表わされるアミノ化合物の/RS- R^7 RSエビ体の粗結晶を芳香族炭化水素(炭素数 ≤ 10)及び/又は酢酸のアル

キルエステル類(アルキル基の炭素数は $1 \sim 5$)を用いて再結晶することを特徴とする粗アミノ化フタライド-イソキノリン類の精製法。

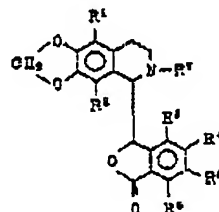
3 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は粗アミノ化フタライド-イソキノリン類の精製法に関する。

(従来の技術)

下記一般式〔I〕



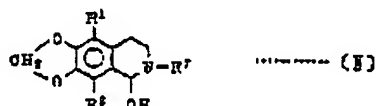
.....〔I〕

(式中、 R^1 及び R^2 は水素原子又は低級アルコキシ基を示し、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 は少なくとも一つがアミノ基であり、残りが水素原子又は

特開昭62-149677 (2)

低級アルコキシ基を示し、 R^7 は低級アルキル基を示す。)で表わされるアミノ化合物のノボス- β - β' エピ体(以下A体と言う)は、肝機能改善薬又は抗アレルギー薬として有用である。

このアミノ化合物のA体は例えば、下記一般式(I)

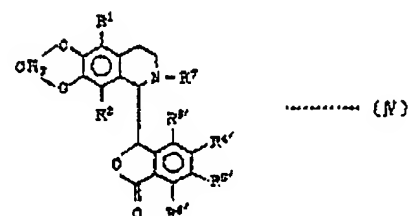


(式中、 R^1 、 R^2 及び R^7 は前記一般式(I)における同じ意味を有する。)で表わされるテトラヒドロイソキノリン類と、下記一般式(II)



(式中、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 は、アミノ基がニトロ基に変わることを除いては、前記一般式(I)におけるそれぞれ R^1 、 R^2 、 R^7 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 と同じ意味を有する。)

で表わされるニトロフタリド類とを縮合させて下記一般式(N)



特開昭62-149677 (3)

好ましくは20〜60℃の温度において① Cu、Ni、Pd、Pt、Coなどの13族又は遷移金属触媒の存在下、 NaBH_4 、 LiBH_4 、 NaBH_3CN 、 NaBH_2U などの水素化金属ホウ素類を還元剤として還元する方法、② Zn、Fe、Snなどの金属又はその塩と塩酸などの酸の組合せよりなる還元剤を用いて還元する方法、又は③ Pt、Pdなどの白金触媒を用いて水素により還元する方法などが挙げられる。また、ニビメル化の方法としては、通常、A体とB体との混合物よりなる結晶を可溶性ソーダ、可溶性カリなどのアルカリの存在下、メタノール、エタノール、プロペノールなどの脂肪族アルコール溶媒中で、20〜100℃、好ましくは50〜80℃の温度で2〜20時間、撹拌する方法が挙げられ、この処理によりB体の大部分がA体に変換され、しかも、A体のみが結晶として析出する。なおニビメル化を還元反応の前に実施する場合も、ニビメル化の条件は同様で差し支えない。

本発明では上述のような粗結晶を芳香族炭化

水素（炭素数6〜8）及び／又は酢酸のアルキルエステル類（アルキル基の炭素数1〜5）を用いて再結晶することにより、精製された結晶を回収することを必須の条件とするものである。すなわち、この精製法に取り、粗結晶中の不純物（1p-1）が良好に除去され、高品質の結晶が得られる。

本発明の精製法では触媒の使用量は通常2〜10重量倍、好ましくは3〜6重量倍であり、この量があまり少ないと結晶を良好に溶解することができず、逆にあまり多いと後から精製結晶を回収する際の操作が面倒となるので好ましくない。再結晶の操作は、通常、所定の有価触媒に対象結晶を加え、例えば60〜100℃の温度に加熱することにより結晶を完全溶解し、次いでこの混合物を50℃以下、好ましくは10℃以下の温度に冷却することにより実施される。ここで析出した結晶は常法によつて乾燥、洗浄し回収できる。この再結晶による精製は単独でも効果があるが、同一溶媒又は他の溶媒で

上述した精製法を繰り返すとより良好な結果が得られる。

（発明の効果）

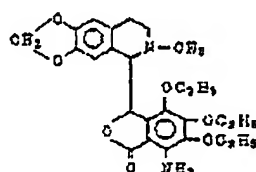
本発明によれば、前記一般式(1)のアミノ化合物のA体結晶中に含有される不純物（1p-1）を効果的に除去することができ、例えば不純物の量が0.1%以下という高品質の結晶が得られる。

（実施例）

次に本発明を実施例により具体的に説明するが、本発明はその要旨を越えない限り以下の実施例に限定されるものではない。

実施例1

撹拌機及び温度調節部を有する200mlガラス製容器に下記構造式



で従わされるアミノ化合物のA体結晶（不純物1p-1を約0.5%を含む）20gとトルエン60mlを仕込み、90℃で溶解することにより完全溶解した後、次いで混合物を10℃に冷却する。

次いで、析出した精製結晶をろ過し、更にトルエン20mlで洗浄した後、乾燥して回収した。

このようにして回収した結晶につき薄層クロマトグラフィーにて不純物の量を測定したところ第1表に示す結果を得た。

なお、上記のアミノ化合物のA体は、前記一般式(1)においてR¹が水素、R²がメトキシ基、R³がメチル基であるテトラヒドロイソキノリン（コチルエン）と前記一般式(2)において、R⁴、R⁵、R⁶がメトキシ基でR⁷がエトキシ基であるエトヒドライドとをメタノール溶液中、60℃の温度にて混合反応させた後、この混合（A体：B体比重量2：5）をメタノール溶液中、酢酸銅触媒を用いて、15℃の温度にて、水素化ホウ素ナトリウムにより還元反応し、

特開第62-149677(4)

次いで、得られた前記稀液状のアミノ化合物の結晶をカセイソーダ水溶液を含むメタノール溶液中で60℃の温度にてエビメル化することにより得たものである。

実施例2

実施例1の方法によつて得た結晶に対し、再度実施例1の方法を繰返して行つた結果を第1表に示す。

実施例3

実施例1の方法において、原料の粗結晶20gを酢酸エチル/20ccと混合し、撹拌下70℃のリアフラックス温度まで加熱することにより結晶を完全溶解し、次いでこれを10℃に冷却し、析出した結晶をろ過し、更に酢酸エチル20ccで洗浄した後、乾燥した場合の結果を第1表に示す。

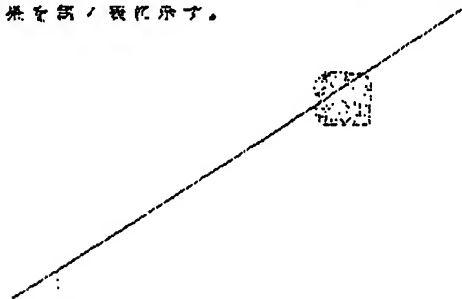
比較例1

実施例1の方法において、原料の粗結晶20gをアセトン/40ccと混合し、撹拌下56℃の差温温度まで加熱することにより結晶を完全

溶解し、次いでこれを10℃に冷却し、析出した結晶をろ過し、更にアセトン20ccで洗浄した後、乾燥した場合の結果を第1表に示す。

比較例2

撹拌機及び温度調節器を有する1リタガラス製容器に実施例1で用いたのと同じアミノ化合物の4体結晶20gと、塩化メチレン/60ccを仕込み、常温にて撹拌することにより完全溶解する。次いで混合液にメタノールを400ccを加えてから減圧加熱で溶媒量が1/5に減圧濃縮させた。次いで混合液を20℃に冷却し、析出した精製結晶をろ過し、更にメタノール60ccで洗浄した後乾燥して回収した。この場合の結果を第1表に示す。



した時主スポットの上に不純物スポットを認める。

第1表

系	使用溶媒	原料中の不純物 g (1g-2)	精製結晶中の 不純物 g (1g-1)
実施例1	トルエン	約0.6g	約0.1g
12	トルエン(2回再結晶)	約0.6g	検出限界以下 (0.05g)
13	酢酸エチル	約0.6g	約0.1g
比較例1	アセトン	約0.6g	約0.5g
12	塩化メチレン/メタノール	約0.6g	約0.4g

(注) 不純物の測定

試料0.10gをとり、クロロホルム2ccを加えて溶かし、試料溶液とする。試料溶液2ccを薄層クロマトグラフ用シリカゲル(蛍光剤入り)を用いて調整した薄層板にスポットする。次にヘキサン-テトラヒドロフラン混液(2:1)を展開溶媒として約10cm展開した後、薄層板を風乾する。これに紫外線(主波長254nm)を照射

出 願 人 三菱化成工業株式会社

代 理 人 伊藤士 長谷川 一

所 在 地 名

